

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

POUR LE

N° 922

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Eugène STORCH

né le 14 juillet 1909, à Ojdula (Roumanie).

L'Hormonothérapie ovarienne
dans l'hémophilie familiale

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS

JOUBE & C^{ie}, EDITEURS

15, Rue Racine, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°.....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Eugène STORCH

né le 14 juillet 1909, à Ojdula (Roumanie).

L'Hormonothérapie ovarienne
dans l'hémophilie familiale

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, EDITEURS
15, Rue Racine, 15

1935

LE DOYEN G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie médicale et générale.	BRUMPT.
Pathologie chirurgicale	BAUDOUIN.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	{ LOEPER.
	{ CARNOT.
	{ CLERC.
	{ Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	{ LEREBOULET.
Clinique des maladies des enfants	{ NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	{ CUNEO.
	{ GOSSET.
	{ GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	{ LENORMANT.
Clinique urologique	{ TERRIEN.
	{ MARION.
Clinique d'accouchements	{ BRINDEAU.
	{ COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	{ JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	{ PROUST.
Clinique thérapeutique médicale	{ OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	{ RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	{ LEMAITRE.
Clinique propédeutique	{ Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	{ SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	{ BEZANÇON.
	{ MATHIEU.
	{ HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	{ MULON.
	{ OLIVIER.
	{ VERNE.
	{ MOCQUOT.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
BERNARD (Étienne) Pathologie médicale.	
BOULIN Pathologie médicale.	GAYET Physiologie.
BULLIARD Histologie.	GIROUD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.	HAGUENAU .. Pathologie médicale.
CHEVALLIER . Pathologie médicale.	HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
DOGNON Physique.	HAZARD Pharmacologie.
FEY Urologie.	HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
GALLIARD Parasitologie.	JOANNON Hygiène.
GASTINEL Bactériologie.	LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
	LACOMME Obstétrique.

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.

LANTUEJOL . Obstétrique.
LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expérimentale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale.
M^{lle} J. LÉVY . Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU Pathologie médicale.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN Pathologie médicale.
OBERLING Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS .. Pathologie chirurgicale.

MM.

PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
RICHET Physiologie.
SANNIE Chimie biologique.
SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
TROISIER Pathologie expérimentale.
TURPIN Pathologie médicale.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH Pathologie chirurgicale.
BEZANÇON
(Justin) Hydrologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
ZIMMERN Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ABRAMI.
ALAJOUINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
CHIRAY.
DUVOIR.
DONZELOT.
HARVIER.
LIAN.
PASTEUR-VAL-
LERY-RADOT.
SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.

BASSET.
BROCC.
CADENAT.
GATELLIER.
HEITZ-BOYER.
MOURE.
QUÉNU.
SCHWARTZ.
VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.

ECALLE.
GUENIOT.
LE LORIER.
LEVY-SOLAL.
METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé
LEDoux-LEBARD
WEIL-HALLÉ
FREY

Education physique.
Radiologie clinique.
Puériculture.
Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

Dont les longues et dures années de travail et les affectueux encouragements m'ont permis de poursuivre les études médicales.

En témoignage de mon amour filial et de ma reconnaissance.

A MES FRÈRES

A MA FAMILLE

A MES SŒURS

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR L. TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris.

Membre de l'Académie de Médecine.

Conseiller technique sanitaire du Ministère de la Santé publique.

Inspecteur général des Services d'Hygiène à la

Préfecture de Police.

Officier de la Légion d'Honneur.

Qui a bien voulu nous faire le grand
honneur d'accepter la présidence de cette
thèse.

A MON AMI, LE DOCTEUR MAURICE BOUVIER

En témoignage de mon amitié indéfectible.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE MONTPELLIER.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS.

AVANT-PROPOS

La thérapeutique de l'hémophilie a marquée dans ces dernières années des progrès considérables.

Certaines méthodes, sérothérapie et peptonothérapie ont fait leur preuve. D'autres part l'opothérapie et le traitement par les vitamines sont encore à l'étude.

Il nous a semblé intéressant de réunir les documents se rapportant à l'hormonothérapie ovarienne de l'hémophilie. A l'encontre des autres traitements qui partent des troubles physiopathologiques qui sont à la base même de la tendance hémorragique, le traitement par l'ovaire part de l'idée qu'il existe dans l'hémophilie un trouble hormonal.

Thérapeutique encore à l'étude, l'hormonothérapie ovarienne sans avoir la prétention de pouvoir guérir l'hémophilie, permet néanmoins une amélioration d'un certain délai de tous les stigmates de la crase sanguine. Les résultats favorables obtenus depuis les premiers travaux de BIRCH jusqu'à l'heure actuelle montre la valeur de la méthode et l'intérêt que l'on doit lui attribuer.

Pour bien mettre en relief l'intérêt de la méthode, le principe qui lui a donné naissance, nous suivrons le plan suivant :

1) Nous résumerons d'abord les notions étiologiques et pathogéniques qui sont à la base de l'hémophilie.

2) Nous donnerons ensuite sa définition clinique et hémotologique.

3) Nous nous étendrons ensuite sur l'hormonothérapie ovarienne dans l'hémophilie.

Qu'il nous soit permis avant de terminer se préambule, d'exprimer nos sentiments de la plus haute gratitude à Monsieur le Prof. TANON, qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse, et qui nous a donné son précieux concours à sa réalisation.

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE DE L'HEMOPHILIE FAMILIALE

I. ETIOLOGIE.

L'hémophilie familiale est une maladie héréditaire, transmissible de génération en génération, pouvant cependant dans cette transmission sauter une ou plusieurs générations. Ce caractère familial et héréditaire de la maladie est si bien illustré avec cet exemple, cité dans tous les traités, de la famille d'hémophile MAMPEL. Cette famille a pu être suivie dans 4 générations : les 33 % des hommes furent atteints de la diathèse hémorragiques, les femmes étaient toutes indemnes.

L'hémophilie est une maladie à hérédité matriarcale : les femmes de souche hémophile, transmettent la maladie, sans être elles-mêmes atteintes, par contre, les hommes hémophiles ne transmettent pour ainsi dire jamais la maladie à leur progéniture.

Les maladies à hérédité matriarcale suivent les lois de MENDEL, c'est dire que le caractère dominant est transmis à la génération suivante dans la proportion de 50 %.

Enfin, il est à signaler que les descendants des mâles épargnés restent toujours indemnes.

Mais P. E. WEIL fait remarquer que ces lois n'ont

malheureusement pas un caractère absolu. « Il est des familles où les mâles transmettent l'affection, il en est aussi où les femmes sont plus ou moins gravement atteintes. La maladie peut encore être familiale sans qu'on puisse surprendre la transmission héréditaire.

Il n'en reste pas moins vrai que l'hémophilie est très rare chez les femmes, que, lorsqu'elles sont atteintes, les accidents hémorragiques sont réduits au minimum; que, quoiqu'indemnes, leur progéniture mâle présente des troubles importants de la coagulation. Tout ceci a fait discuter la possibilité d'une carence hormonale chez les hémophiles et a déterminé les multiples recherches expérimentales qui sont à la base de la thérapeutique qui fait l'objet de ce travail.

II. PATHOGÉNIE.

Plusieurs théories ont été donné pour expliquer le trouble de la coagulation chez les hémophiles.

Certains ne méritent qu'une simple mention : la théorie circulatoire, la théorie nerveuse. Seule, la théorie sanguine reste actuelle. On explique différemment le mécanisme de l'hémophilie selon qu'on part de la conception physique ou chimique du phénomène de la coagulation.

Pour NOLF, tout plasma possède en propre des éléments nécessaires à la coagulation. Dans ce milieu colloïdal qu'est le sang, il existe 4 colloïdes : le fibri-

nogène, le thrombozène, le thrombozyme, l'anti-thrombine. Les 3 premiers favorisent la coagulation, le dernier s'y oppose. Dans le plasma circulant, c'est l'antithrombine qui l'emporte; dans le sang qui se coagule, c'est la tendance opposée. Le contact avec les lèvres de la plaie favorise dans une très forte mesure la tendance à la coagulation par la présence de substances dites « thromboplastiques ».

Pouvant s'unir en proportions variables, les trois premiers colloïdes donnent des complexes de constitution différentes : le complexe riche en fibrinogène, c'est la fibrine; quant à la thrombine, elle est un complexe de thrombozène et de thrombozyme, renferme peu ou pas de fibrinogène; ainsi la thrombine, contrairement à l'opinion courante, apparaît au cours de la coagulation.

Dans l'hémophilie il y a rupture d'équilibre entre les quatre colloïdes du plasma, car on peut préparer une infinité de mélange qui tous contiennent les 4 colloïdes et qui présentent toutes les tendances possibles à la coagulation, depuis la solidification instantanée jusqu'à l'incoagulabilité absolue. Le plasma hémophilique se place en un point de cette chaîne. On suppose que le déséquilibre est dû au défaut quantitatif d'un ou plusieurs facteurs qui agissent en sens inverse. L'hémophilie consiste essentiellement en une insuffisance de l'appareil producteur de thrombosyme (leucocytes et endothéliales vasculaires) et cette insuffisance de production d'un des facteurs de la coagulation, crée le déséquilibre entre

les 4 colloïdes contenus dans le plasma et nécessaires à la coagulation.

A cette conception de troubles dans l'équilibre physique du plasma s'oppose celle qui a pour base un mécanisme chimique. La coagulation se fait grâce à la transformation de fibrinogène en fibrine, en présence de la thrombine, elle-même formée au dépens de la prothrombine en présence de sels de calcium et de la thrombokinase. L'hémophilie serait liée à un trouble de la coagulation produit par l'insuffisance ou l'imperfection des ferments du sang. On a notamment insisté sur l'absence de thrombokinase.

L'accord est d'ailleurs loin d'être fait sur la pathogénie de la maladie. Pour FEISSLY, par exemple, l'hémostase physiologique dépendrait de multiples facteurs : contraction vasculaire au niveau des vaisseaux lésés, formation de thrombus plaquettiques, formation de substances à effet vaso-constricteur au cours de la coagulation. FEISSLY démontre que ces 2 derniers facteurs sont en défaut chez les hémophiles, notamment la faculté d'agglutiner les plaquettes qui est considérablement diminuée.

Pour d'autres, l'hémophilie serait l'expression d'une sorte de malformation congénitale comme certaines imperfections de la peau (l'ichtyose ou l'albinisme, par exemple).

Dernièrement on insiste sur un mécanisme par carence vitaminée ou hormonale. Ainsi est née, d'une part, la thérapeutique par les vitamines, d'autre part celles par les extraits glandulaires : thyroïdiens ou ovariens.

DEFINITION CLINIQUE ET HEMATOLOGIQUE DE L'HEMOPHILIE

Sans nous lancer dans une description détaillée, nous croyons cependant indispensable de donner un tableau clinique et hématologique, qui définie le cadre nosologique de l'hémophilie.

L'hémophilie est une « entité morbide, souvent héréditaire, quelquefois acquise, caractérisée par une prédisposition aux hémorragies spontanées ou traumatiques » (PAGNIEZ).

C'est un syndrome connu depuis le 18^e siècle. Des descriptions complètes ont été données en 1872 par WICKEHAM LEGG, et en 1837 par LEBERT. L'hémophilie a été le sujet de 2 rapports de CARRIÈRE et LABBÉ au Congrès de Médecine en 1907.

Cependant, ce qu'on décrivait autrefois sous la dénomination d'hémophilie, c'était l'ensemble de syndromes hémorragiques. On n'est plus en droit comme en 1905, de qualifier d'hémophiles tous les malades atteints de tendances hémorragiques graves, chroniques. Il existe en effet au moins deux syndromes hémorragiques nettement distincts : l'hémogénie et l'hémophilie. Nous verrons que des signes cliniques et des stigmates hématologiques en permettent l'individualité. Nous verrons aussi qu'une fron-

tière franche est difficile à tracer en raison de multiples variétés cliniques intermédiaires.

L'hémophilie elle-même réalise d'ailleurs trois variétés principales : l'hémophilie familiale, l'hémophilie sporadique et les hémophilies symptomatiques.

La première de ces trois variétés est celle qui nous intéresse, car c'est à elle que s'adresse la thérapeutique qui fait l'objet de notre travail.

Cliniquement, un signe domine la diathèse, ce sont les hémorragies. On discute leur caractère. On les considérerait d'être provoquées, à l'encontre de celles qui caractérisent l'hémogénie, qui, elles, seraient spontanées. Il semble cependant que cette distinction est par trop artificielle, car la cause provocatrice des hémorragies au cours de l'hémophilie est généralement minime.

Ces hémorragies sont de siège variable :

a) des hémorragies cutanées qui permettent le plus souvent de dépister la maladie; elles sont constantes et accompagnent généralement les autres manifestations;

b) des hémorragies des muqueuses : épistaxis, hémorragies buccales, gingivorragies. Les hématuries, les hémorragies intestinales sont plus rares. Les métrorragies sont communes; elles réalisent les formes atténuées de l'hémophilie de jeunes filles;

c) une manifestation caractéristique de l'hémophilie est l'hémarthrose; elle est l'apanage de formes sévères; elle est d'un diagnostic difficile lorsque vient révéler une hémophilie restée latente jusqu'à là;

d) les hémorragies viscérales sont rares;

e) les hémorragies peuvent se produire au niveau de n'importe quel tissu cellulaire dans l'organisme (périrénal, palpébral, rétro-orbitaire, cordes vocales);

f) signalons pour être complet des hématomes vasculaires.

En dehors de périodes hémorragiques, l'état général de l'hémophile est sensiblement normal. Lorsque cependant les hémorragies ont abouti à une soustraction importante de sang, le malade présente un état d'anémie importante. La régénération du sang se fait très vite.

L'examen hématologique seul permet le diagnostic de l'hémophilie.

Le retard de la coagulation est considérable. Il est dans son importance, fonction de la gravité de la maladie, les hémorragies étant proportionnelles à l'incoagulabilité. Le temps de coagulation peut varier d'une à dix heures et même davantage. Il est à remarquer que la coagulation du sang veineux est toujours plus retardée que la coagulation du sang périphérique.

Tandis que la piqûre du doigt peut être une source d'hémorragie, la prise du sang veineux avec une aiguille de dimensions normales est toujours inoffensive.

La coagulation est non seulement anormale dans le temps, mais aussi dans l'espace. In vitro le cruor se sépare du plasma et se sédimente. Le début de la sédimentation commence au bout de 10 minutes et

se poursuit pendant une heure environ. La coagulation plasmatique commence alors par la surface libre et les bords, le plasma se trouble, s'épaissit et un caillot blanc se forme, ferme d'abord en haut, mais ne parvenant à immobiliser la couche cruorique qu'au bout de plusieurs heures. Le caillot se rétracte alors, mais moins que normalement, la rétraction est marquée surtout au contact de la zone rouge. Le sérum exsudé est de couleur normale, jaune pâle.

Le temps de saignement n'est pas modifié.

Les autres modifications du sang sont contingentes et accessoires. L'anémie est plus ou moins accentuée, et cela pendant un temps assez court, après les déperditions sanguines importantes. Il n'y a pas de modification dans la formule blanche. Les plaquettes sont en nombre normal. Il n'y a pas d'hémolysines. La fibrine n'est pas modifiée. Rien d'anormal dans les réactions cliniques et biologiques.

Ainsi caractérisée par ses hémorragies, par le retard de la coagulation, l'hémophilie occupe une place bien déterminée dans le cadre de la diathèse hémorragique. Elle se distingue de l'hémogénie par les troubles particuliers de la crase sanguine. Il y a dans l'hémogénie : un allongement du temps de saignement, une irrétractilité du caillot, une hypoplaquétose. Mais entre l'hémophilie typique et l'hémogénie typique, il existe des formes intermédiaires : hémophilo-hémogénie.

L'évolution de l'hémophilie est longue; elle est entrecoupée par des périodes hémorragiques, de l'intensité desquelles dépend le pronostic.

L'HORMONOTHERAPIE OVARIENNE DANS L'HEMOPHILIE

(HISTORIQUE, PRINCIPE ET EXPÉRIMENTATION,
APPLICATIONS PRATIQUES).

I. Historique.

L'hormonothérapie ovarienne dans l'hémophilie ou méthode de BIRCH, a été le sujet de multiples travaux avant que cet auteur publie son article magistral en 1932.

Déjà, en 1904, GRANT, de Londres, essaye des injections d'extrait ovarien pendant un mois et demi chez un hémophile et obtient des résultats satisfaisants.

HEYTER, en 1913, obtient des succès avec cette même thérapeutique. A la même période, H. B. THOMAS (de Illinois) pratique la première greffe d'ovaire humain chez l'hémophile.

Après ces quelques essais thérapeutiques sans grand intérêt, s'échelonnent des travaux de grande valeur, car ils cherchent l'effet thérapeutique de

l'hormone sexuelle, dans une nouvelle interprétation du mécanisme de l'hémophilie.

BERTARELLI, en 1923, aurait suggéré à ALFIERI (de Pavia) l'intérêt d'une telle thérapeutique partant de ce principe primordial, que l'hémophilie est exceptionnelle chez la femme. Cinq années plus tard (1928) le même auteur écrit à l'occasion de ces recherches sur la thérapeutique de l'hémophilie par les vitamines C, les lignes suivantes : « La fréquence de l'hémophilie chez l'homme à l'encontre de sa rareté chez la femme, fait cependant penser à un mécanisme endocrinien. Aussi se demande-t-on pourquoi l'hormonothérapie ovarienne n'a pas été essayé chez l'homme. En interprétant les troubles de la coagulation, on est obligé de penser à la possibilité d'une action hormonale, qui corrige le défaut sanguin. Des essais thérapeutiques dans ce sens ne doivent pas être considérés comme illogiques. »

A ces suggestions de BERTARELLI, qui manquent de preuve expérimentale, suivent les travaux de NIEHANS (1930). Cet auteur a pu démontrer que l'ovaire ne secrète des substances utiles à la coagulation que par périodes.

En 1932, DYSART et FOORD arrêtent une hémorragie importante chez un malade opéré des amygdales, par une injection d'extrait ovarien.

KIMM et VAN ALLEN (en 1932) constatent avec satisfaction, au cours de leurs essais en Asie, les effets obtenus à l'aide de petites doses d'hormone folliculaire injectée par voie intra-musculaire.

Les travaux de BIRCH remonte à 1931. L'auteur suggère la thérapeutique par l'hormone ovarienne en se basant sur quelques observations personnelles. Mais c'est son article publié dans le Journal of American Medical Association, qui lui a valu le nom de promoteur de la méthode. Dans cet article, il montre les idées fondamentales de pathogénie qui éclairent ce traitement, il résume sa pratique de deux ans portant sur 35 sujets.

Les travaux en France sur l'hormonothérapie ovarienne dans l'hémophilie sont rares.

Il y a néanmoins les articles de RAVINA (décembre 1932 et février 1933) où l'auteur relève les effets obtenus par ce traitement et propose de l'adopter dans un but préventif, lorsqu'on veut intervenir ou dans les cas lorsqu'on est en présence de grands accidents hémorragiques de l'hémophilie.

Dernièrement des essais thérapeutiques sont restés vains, aussi certains auteurs (ENDERLEN, en 1933, BRUN et LÉOPOLD, en 1934) en discutent l'efficacité.

II. Principe et expérimentation.

L'idée de la thérapeutique hormonale est partie des notions étiologiques qui font de l'hémophilie une entité morbide si spéciale.

L'hémophilie, comme nous l'avons vu, frappe presque exclusivement le sexe mâle. C'est cependant une maladie à hérédité matriarcale. La transmission se fait par les femmes de souche hémophile, sans

qu'elles en soient elles-mêmes atteintes du processus morbide.

Cette fréquence de l'hémophilie chez l'homme, le fait que la femme, quoique capable de transmettre la maladie en reste réfractaire, a suggéré l'idée de l'hormonothérapie d'abord à BERTARELLI.

V. SAMSON étudiant le mécanisme des hémorragies spontanées au cours de l'hémophilie accuse une substance formée au niveau des tissus malades, d'être la cause de ces hémorragies. C'est là, dit-il, une substance à double action : destructrice des parois vasculaires, conservatrice des antiferments de la coagulation. Et à l'auteur de conclure : puisque les femmes ne sont jamais hémophiles, on peut supposer qu'il existe dans son organisme des corps inhibiteurs qui empêchent à ce que la maladie se manifeste. Ces corps empêchent la production de la substance conservatrice. Ces corps inhibiteurs font vraisemblablement partie de la sécrétion interne de l'ovaire.

NIEHANS, dans ses expérimentations, a montré que cet hormone n'est pas sécrété par l'ovaire d'une façon continue. En 1928, il pratique des greffes ovariennes chez deux frères hémophiles, âgés respectivement de 25 et 10 ans. Leur temps de coagulation était d'environ 5 heures. Chez l'aîné, il greffa au niveau de la paroi abdominale un ovaire de génisse sans corps jaune; au bout de 6 mois $\frac{1}{2}$ l'ovaire s'était résorbé et n'était plus palpable. Le temps de coagulation avait diminué de 2 heures $\frac{1}{2}$. Chez le

frère cadet l'ovaire avait été greffé avec son corps jaune; il était encore bien palpable au bout de 6 mois $\frac{1}{2}$. Le temps de coagulation ne s'était pas modifié.

NIEHANS conclue de ce fait que l'ovaire ne doit sécréter une hormone utile à la coagulation que par périodes. Cette hormone serait suspendue pendant la phase de prolifération avec maturation du follicule, de sécrétion avec développement du corps jaune et d'hémorragie utérine traduisant la rupture du corps jaune. Au contraire, pendant le reste de la phase évolutive ovarienne, serait sécrétée une hormone renforçant la coagulation. NIEHANS a cherché à confirmer son hypothèse en greffant à nouveau à ses malades des fragments d'ovaire provenant d'un même sujet. Là encore, dans le cas d'ovaire greffé avec son corps jaune, il n'y a eu aucune modification de la coagulation. Au contraire, chez le malade traité par la greffe d'un fragment d'ovaire dépourvu de corps jaune, le temps de coagulation est tombé très rapidement de 5 h. à 1 h. $\frac{1}{2}$. NIEHANS ajoute toutefois que l'on ne peut tirer des conclusions définitives d'un si petit nombre de résultats et que des recherches de cet ordre doivent être continuées.

Donc, partie de l'exclusive fréquence de l'hémophilie chez l'homme, une nouvelle lumière fut projetée sur le mécanisme même du processus morbide.

Mais, si par des hypothèses d'une action hormonale on pouvait expliquer pourquoi la femme de souche hémophile, quoique capable de transmettre la mala-

die ne la contracte pas elle-même, il restait à expliquer qu'est-ce qui empêche un trouble de la coagulation chez les hommes non hémophiles.

C'est à BIRCH que revint la tâche de démontrer que l'hormone sexuelle femelle, quoiqu'en quantité infinitésimale, existe dans l'organisme des hommes, et par contre, les hémophiles n'en présente aucune trace.

Il est, dit-il, définitivement établi qu'il existe toujours chez le mâle quelques éléments biologiques du sexe féminin et qu'en particulier l'hormone sexuelle femelle peut être isolée de l'urine d'un sujet mâle normal. Les hémophiles traités par BIRCH avaient si bien répondu à l'opothérapie ovarienne, qu'il a pensé avec CARLSON à examiner les urines de ces malades, en vue de rechercher l'hormone sexuelle femelle. Il expérimente sur des nombreux rats blancs femelles de l'âge de 2 mois; elles étaient examinées très attentivement par la méthode des frottis vaginaux pour s'assurer qu'elles présentaient leur cycle œstrien normal. Chaque animal était ensuite laparotomisé ou anesthésié et on lui enlevait les ovaires, les ligaments larges et la partie supérieure des cornes utérines. La guérison opératoire était parfaite en dix jours. Au bout de 3 semaines on déterminait par la même méthode si le cycle oestrien avait cessé. Quelques animaux seulement ne furent pas utilisables, presque tous par suite d'accidents dus à l'anesthésie ou à l'intervention.

Les animaux furent divisés par groupes de quatre

et traités par des extraits d'urine hémophile, extraits préparés suivant la technique de PÉTERSEN dans laquelle l'hormone est véhiculée par de l'huile de céréales.

Trois injections de 1/6 de cet extrait d'urine étaient faites à quatre heures d'intervalle à chacun des 4 rats du groupe. On recherchait alors pendant 48 heures à des intervalles de 6 heures si l'œstrus se produisait. S'il était provoqué chez 3 sur 4 des animaux le test était considéré comme positif. C'est en effet ce qui se produit avec une urine contenant une quantité suffisante d'hormone ovarienne.

L'auteur a étudié dans ces conditions l'action de l'urine de 5 grands hémophiles dont l'âge allait de 22 mois à 40 ans. Jamais l'injection d'urine d'aucun de ces sujets ne détermine chez le rat femelle de période œstrienne alors qu'on le provoquait facilement par l'injection d'urine de sujets normaux.

BIRCH fait remarquer que bien que cette série d'observation ne porte que sur 5 malades et que le nombre des injections d'urine de chaque patient ne soit pas très considérable, la constance absolue des résultats leur donne une grande signification. Il en conclut que l'urine des grands hémophiles manque absolument d'hormone sexuelle femelle. D'ailleurs depuis ses recherches initiales il a pu faire les mêmes constatations chez deux autres malades. Fait tout aussi intéressant il a également observé que l'urine de 2 femmes ayant transmis l'hémophilie, n'a pas non plus produit de cycle œstrien.

L'action hormonale dans le mécanisme de l'hémophilie a été donc vérifiée par l'expérimentation et la thérapeutique hormonale obtient de ce chef des bases solides.

On peut donc dire en conclusion, qu'il existe une hormone sexuelle femelle qui empêche chez la femme de souche hémophile le trouble de la crase sanguine, cette hormone existe quoi qu'en quantité minime chez les hommes non hémophiles.

C'est pour vaincre cette carence hormonale que l'on a essayé l'hormonothérapie ovarienne.

III. Application pratique.

Basée donc sur les principes que nous avons relaté plus haut, la thérapeutique hormonale avait pour but de se substituer aux autres traitements de de l'hémophilie, en tant que traitement spécifique.

1. Technique.

Des techniques très variées ont été proposé pour appliquer l'hormonothérapie.

La greffe qui jusqu'à l'heure actuelle reste dans le domaine de l'expérimentation peut néanmoins devenir une thérapeutique médicale.

Nous avons déjà vu les résultats qu'a obtenus par la greffe P. NIEHANS.

La greffe a été pratiqué aussi par BIRCH : une greffe ovarienne au niveau de la paroi abdominale fit disparaître tous les signes pendant 5 mois chez un hémophile.

Il semble (selon V. SAMSON) qu'on puisse sans inconvénient pratiquer cette greffe, l'expérimentation ayant montré que la transplantation ovarienne chez le cobaye mâle n'a pas inhibé la constitution des caractères sexuels mâles.

Mais la méthode la plus usitée est l'injection intramusculaire d'extrait d'ovaire (GRANT, HEYTER, BIRCH, DYSART et FOORD, KIMM et VAN ALLEN).

La dose et le mode d'administration a été variable selon les auteurs.

BIRCH a d'abord pratiqué des injections quotidiennes d'extrait ovarien pendant huit mois chez un hémophile avec des troubles importants de la crase sanguine. Les accidents hémorragiques ont été empêchés pendant toute la période du traitement, et cette guérison apparente a duré 2 mois et $\frac{1}{2}$ après cessation du traitement. A un autre malade BIRCH injecte quotidiennement de l'extrait ovarien, et greffe ensuite un fragment d'ovaire. Le temps de coagulation était normal pendant 5 mois.

H. T. KIMM et VAN ALLEN ont récemment étudiés la même méthode de thérapeutique. Une observation concernant un enfant d'une dizaine d'années est digne d'intérêt, aussi la rendons-nous in extenso. Ce fut un enfant qui il y a six ans a été hospitalisé deux fois pour hémorragies incoercibles consécutives à des plaies superficielles. L'hémorragie n'avait été arrêtée chaque fois qu'avec les plus grandes difficultés et après de très abondantes transfusions. Le troisième séjour du malade à l'hôpital fut motivé par

une petite plaie de la lèvre inférieure, suivie d'une hémorragie interminable. Au moment de l'admission du malade, le nombre des globules rouges était de 2.700.000 et le taux de l'hémoglobine ne dépassait pas 50 %. Une première injection de 0,25 gr. d'extrait ovarien fit diminuer l'intensité de l'hémorragie, mais celle-ci ne s'arrêta pas complètement. On refit une nouvelle injection au bout de douze heures. L'hémorragie cessa complètement à la 14^e heure, mais reprit à la 24^e. A ce moment on pratiqua une 3^e injection. Au bout de 30 minutes l'hémorragie était arrêtée d'une façon définitive. A titre préventif, on pratiqua quotidiennement une injection intra-musculaire pendant 6 jours. On ne fit aucune autre thérapeutique locale ou générale. Le temps de coagulation était redevenu normal au bout de deux jours et il se maintint ensuite pendant 48 heures après l'arrêt du traitement sans subir de modifications. Mais quatre jours après l'interruption des injections d'extrait ovarien, il était déjà revenu à 40 minutes, et 6 jours après à 50 minutes, ce qui était la durée habituelle du temps de coagulation observée chez ce malade. Quant au temps de rétraction, il fut influencé assez fortement et pendant plus longtemps. Normal pendant toute la durée du traitement, il s'éleva rapidement, vers le 8^e jour, à 55 heures, ce qui était le temps habituellement constaté chez ce malade.

On pratiqua quelques semaines après 6 injections intra-musculaires d'extrait ovarien de 0,25 gr. chacune. Le traitement était réparti sur 3 jours avec

2 injections quotidiennes. Avant le traitement, le temps de coagulation était 50 minutes et celui de rétraction de 55 heures. Le temps de coagulation redevient normal dès le second jour et le reste pendant 5 jours, soit deux jours après la prolongation du traitement, puis il s'éleva alors rapidement pour atteindre son taux initial en deux jours et y rester. Le temps de rétraction fut là encore amélioré pendant plus longtemps et se maintint à la normale jusqu'au 24^e jour. Quelques semaines après on pratiqua une seule injection de 0,25 gr. d'extrait ovarien. Immédiatement avant, les temps de coagulation et de rétraction étaient respectivement de 45 minutes et 49 heures. Une heure après l'injection, le premier était tombé à trente-deux minutes, alors que le second n'avait pas bougé. Puis le temps de coagulation commença à s'allonger de nouveau, alors que le temps de rétraction commençait seulement à diminuer. Au bout de 7 heures le temps de coagulation était de 55 minutes, alors que celui de rétraction n'était plus que de 4 heures. A la 12^e et à la 24^e heure, les deux temps étaient redevenus ce qu'ils étaient habituellement.

KIMM et VAN ALLEN ont alors cherché à doubler la dose. La coagulation se produisit en 40 minutes et la rétraction en 36 heures. Au bout de 60 heures, les taux étaient sensiblement ce qu'ils étaient avant le traitement. On voit donc que les résultats obtenus en doublant la dose ne furent pas meilleurs, ni de plus longue durée.

La méthode qui consiste à faire des injections intra-musculaires d'extrait d'ovaire, est la plus couramment employée. Elle a fait sa preuve.

Par contre, la prise d'extrait d'ovaire per os, n'a pas donné des résultats concluants. Les auteurs qui ont eu des succès par les injections d'extrait n'ont pas appliqué la thérapeutique per os à leurs malades.

BATTIGNANI essaye un traitement mixte; il n'obtient aucun résultat par l'administration de l'hormone par la voie buccale; par contre les injections réduisent le temps de coagulation.

STETSON, RICHARD P. et autres rappelle dans leur publication n'avoir notamment pas obtenus de résultats par l'administration de l'extrait per os.

2. Indications thérapeutiques.

a) Peut-elle servir de méthode de prévention, c'est-à-dire peut-elle guérir la diathèse sanguine ?

De multiples essais n'apportent qu'une réponse négative. Et ceci pour cette simple raison que l'opothérapie ovarienne n'a qu'une action de courte durée, elle ne modifie pas les troubles de la crase sanguine d'une façon durable. Elle ne permet pas la guérison de l'hémophilie. Cependant le fait n'est pas encore démontré. En effet, il n'est pas exclu que la greffe, ou la répétition des injections puissent apporter un appoint dans ce sens.

Si cette répétition des injections d'extrait, même si elle n'apporte qu'une guérison apparente, elle

présente néanmoins une valeur considérable. En empêchant les accidents, et en réalisant une guérison apparente, l'hormothérapie ne rappelle-t-elle pas l'insulinothérapie dans le diabète.

b) Traitement des hémorragies. Nous avons relaté plus haut les résultats obtenus par KIMM et VAN ALLEN en période hémorragique. Ils conseillent de commencer en période hémorragique par des injections d'extraits à la dose de 0,25 gr. et de renouveler cette injection toutes les 6 heures jusqu'à arrêt total de l'hémorragie. Une injection quotidienne d'extrait ovarien jusqu'à guérison complète de la plaie qui a saigné, est indiquée. Il n'y a pas lieu d'injecter des doses supérieures à 0,25; les résultats ne furent pas meilleurs par une injection de 0,50 gr. Une thérapeutique locale doit toujours accompagner le traitement par l'extrait ovarien.

c) A titre préventif enfin, RAVINA conseille de mettre en œuvre cette thérapeutique dans les conditions suivantes :

« Si une intervention est reconnue indispensable chez un hémophile, on pratique 3 injections de 0,25 à intervalle de 6 heures. » D'autres auteurs préconisent une injection quotidienne les quatre jours précédant l'opération et une autre deux heures après celle-ci.

IV. Conclusions générales et des idées qu'une telle thérapeutique suggère.

Cette méthode thérapeutique partie d'une conception pathogénique éclaire d'un jour nouveau la thérapeutique de l'hémophilie, voire même la pathologie sanguine.

Ainsi l'expérimentation qui est à la base de cette hormonothérapie a pu montrer que l'hémophilie familiale, loin d'être un syndrome hématologique réalise une véritable entité morbide par carence hormonale. Les travaux ayant trait à l'hormonothérapie ovarienne ont donc en partie contribué à cette tendance qui a pour but le démembrement de l'hématologie. Ce démembrement consiste à faire des syndromes que se caractérise un tableau hématologique, des cadres nosologiques autonomes avec anatomie et physiologie pathologique bien définies.

L'hormonothérapie ovarienne peut sans inconvénient être employée chez l'homme.

Mais l'action de l'extrait ovarien ne se fait sentir que pendant un laps de temps très limité. Aussi son action n'est pas curative, l'hormone ovarienne n'a pas, dans les publications relatées, guérie l'hémophilie. Peut-être faudrait-il pour obtenir un résultat recourir, soit à la greffe, soit à la répétition de petites séries d'injections d'extrait à intervalles déterminés par l'importance des troubles de la coagulation et la fréquence des accidents hémorragiques.

Néanmoins, c'est une thérapeutique qui permet de

franchir une période difficile, marquée par des hémorragies graves et répétées. Elle peut également permettre au malade de subir une intervention chirurgicale si celle-ci est jugée nécessaire.

KIMM et VAN ALLEN ont pu déterminer par des diverses expériences les doses successives et leur effet sur la coagulabilité du sang. Les résultats obtenus pourraient pour ces auteurs fournir des documents intéressants pour l'établissement d'une méthode standard de prévention et de traitement d'un saignement persistant dans cette maladie, saignement accidentel ou chirurgical.

Il sera intéressant d'expérimenter sur un grand lot de malades, l'hormonothérapie par voie buccale. Nous avons vu que les résultats par cette voie étaient peu concluants. Mais le fait que la thérapeutique deviendrait alors d'une facilité sans pareille (subvenir aisément à la carence hormonale) justifierait encore des expérimentations de cet ordre.

De toute façon, cette thérapeutique, encore à l'étude, reste un adjuvant utile, et il ne faudrait jamais méconnaître, dans le traitement de l'hémophilie, les méthodes qui ont fait leur preuve, et parmi elles surtout : le traitement par la peptone de WITTE, et par le sérum frais d'animal.

CONCLUSIONS

1) La rareté de l'hémophilie chez la femme, qui est néanmoins capable de la transmettre, a fait émettre l'hypothèse d'une carence hormonale dans la pathogénie de l'hémophilie.

2) C'est pour parer à cette carence que l'on a expérimenté chez les hémophiles l'opothérapie ovarienne.

3) Les résultats ayant été satisfaisants, une méthode thérapeutique a pris naissance : l'hormonothérapie ovarienne par greffes ou injection d'extraits.

4) Sans diminuer la valeur des traitements qui, dans l'hémophilie, ont fait leur preuve, sérothérapie et peptonothérapie, l'injection d'extrait d'ovaire constitue un adjuvant utile.

5) C'est une thérapeutique qui permet de franchir une période marquée par des hémorragies.

6) C'est une thérapeutique qui permet à l'hémophile de subir une intervention chirurgicale, lorsque celle-ci est jugée nécessaire.

Vu :
Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu :
Le Président de Thèse,
L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARDOLINO (C.). — Les injections de peptone de Witte dans le traitement de l'hémophilie familiale et du purpura. (Thèse de Paris, 1930).
- BATTIGNANI (C.). — La cura dell' emofilia coll'ormone ovarico. (Riv. clin. medica, 1933, 34, p. 236-250).
- BERTARELLI (E.). — La terapia ovarica dell'emofilia e una rivendicazione italiana. (Il policlinico, an. XXXIX, N° 51, 19 déc. 1932).
- BIRCH (C. L.). — Hémophilia-plateled study and treatment with ovarian extract and transplantation. (Proc. soc. exp. biol. méd., 28; 752-753, avril 1931).
- BIRCH (C. J.). — Hemophilia and the female sex hormone. (The Journal of the med. Assoc. Vol. XLVII, N° 4, 25-VII-1931).
- BRENNAN. — Traitement de l'hémophilie par les injections intraveineuses de chlorure de calcium. (Thèse de Paris, 1925).
- BIRCH (C. L.). — Hémophilie et folliculine(communication préliminaire. (The Journal of the Amer. med. association. T. XCVII, N° 4).
- ENRIQUEZ. — Traité de médecine. Hématologie. (Laubry-Marchal).
- ENDERLEN. — Sur l'action de l'hormone ovarienne sur l'hémophilie. Zentralbl. für Chirurgie, N° 34, 26-VII-33.
- FOORD et DYSORT. — Traitement de l'hémophilie par un extr. ovarien suivant la méthode de Birch. (The Journal of the amer. med. assoc. N° 17, 23-IV-1932).
- FEISSLY (R.). — Beiträge zum Wesen und zur therapie der Hoemophilie (Jahrb. f. Kinderheilkunde, Berlin, 1925, 3° sér., t. X, p. 297-308).
- KIMM et VAN ALLEN. — Hémophilie, prévention et traitement des hémorragies par l'extraît ovarien. (The Journal of the amer. med. association. XCIX, p. 991).

- LORETO (C.). — Il controllo biologico delle urine di emofilico. Reperti i postulati. (Monit. endocronologico, I, 25, 1933).
- LÉOPOLD (J.). et BREM (J.). — La thérapeutique ovarienne. Relation entre l'hormone sexuelle femelle et l'hémophilie. (The of amer. med. assoc. CII, N° 3, 2013).
- NIEHANS (P.). — Vorläufige Mitteilung zur Behandlung der Hoemophilie. (Schw. med. Wochenschr. N° 1, 4-I-1930).
- NOBÉCOURT. — Traité de médecine infantile. Hématologie (Tixier).
- PAULEAU (L.). — Sur l'hémophilie et son traitement. (Thèse de Montpellier, 1909-1910. N° 100, 74 p.).
- RAVINA. — Traitement des hémorragies graves de l'hémophilie par l'extr. ovaarien. (Presse médicale, N° 98. 7-XII-1932).
- Le traitement de l'hémophilie par l'extrait ovarien. (Presse Médicale, 25-II-1933, N° 16).
- SERGEANT. — Traité de médecine. Hématologie (Pagnier).
- SAINT-PAUL. — Contribution à la thérapeutique de l'hémophilie et des états hémorragiques. (Thèse de Lyon, 1920-21).
- STETSON, RICHARD (P.), CLAUDE. — Negative effect of prolonged administration of ovarian substances in hemophilia. (The J. of amer. med. associat. 101, 1121-1126, aug. 1934).
- SAMSON. — Gedanken über das Wesen der Hemophilie und ihre ursächliche Behandlung. (Münch. Mediz. Wochenschr., 11-VI-1926, N° 24).
- WEIL (P. E.). — Les interv. chirurgicales chez les hémophiles. (Presse Médicale, 8 juillet 1931, N° 54).
- L'hémophilie familiale et son traitement. (La Médecine, mars 1920).
- WIDAL, ROGER, TEISSIER. — Traité de médecine. Hématologie. (Aubertin).

